



Рівень гастроінтестинальних гормонів та їх динаміка на фоні замісної ферментної терапії у хворих на хронічний панкреатит і цукровий діабет 2 типу

For citation: Gastroenterologia. 2021;55(1):7-13. doi: 10.22141/2308-2097.55.1.2021.229429

Резюме. Актуальність. Дискусія про те, як пов'язані між собою хронічний панкреатит (ХП) і цукровий діабет (ЦД), ведеться досить давно, але в існуючих консенсусах цьому питанню приділено невелику увагу, а сформульовані положення мають недостатньо високий рівень доказовості. **Мета:** визначити зміни рівня гастроінтестинальних гормонів (ГІГ) у сироватці крові та їх динаміку на фоні замісної ферментної терапії у хворих на ХП та ЦД 2 типу. **Матеріали та методи.** Обстежено 92 хворих з ХП та ЦД 2 типу. Хворих розподілено на 2 групи: I група (n = 40) — для корекції зовнішньосекреторної недостатності (ЗСН) підшлункової залози (ПЗ) хворі отримували ферментний препарат з мінімальною активністю ліпази 10 000 ОД Євр.Фарм., а II група (n = 52) — з мінімальною активністю ліпази 25 000 ОД Євр.Фарм. 3 рази на добу протягом 1 місяця. Хворим до та після лікування визначено динаміку рівня гастрину, соматостатину, холецистокініну. **Результати.** Аналіз рівня ГІГ у сироватці крові у хворих на ХП та ЦД 2 типу до лікування вказує на їх зміни порівняно з показниками контрольної групи, а саме статистично вірогідне зниження рівня гастрину ($p < 0,01$) і холецистокініну ($p < 0,05$) та підвищення рівня соматостатину у сироватці крові ($p < 0,05$). Покращення ЗСН ПЗ на фоні прийому поліферментного препарату з мінімальною активністю ліпази 25 000 ОД у складі комплексної терапії у хворих на ХП та ЦД 2 типу супроводжується вираженою позитивною динамікою у показниках вуглеводного обміну та рівнів ГІГ. **Висновки.** У хворих на ХП та ЦД 2 типу встановлено порушення рівнів гастроінтестинальних гормонів, а саме зниження рівня гастрину і холецистокініну та підвищення показника соматостатину у сироватці крові. Використання поліферментного препарату з мінімальною активністю ліпази 25 000 ОД є ефективним засобом для нормалізації клінічних і лабораторно-інструментальних проявів ЗСН ПЗ у хворих на ХП та ЦД 2 типу. Призначення поліферментного препарату з мінімальною активністю ліпази 25 000 ОД у поєднанні з інгібіторами протонної помпи у хворих на ХП та ЦД 2 типу є патогенетично обґрунтованим методом лікування ЗСН ПЗ, а також сприяє покращенню показників вуглеводного обміну на фоні нормалізації співвідношення рівня гастрину та соматостатину у даних пацієнтів.

Ключові слова: хронічний панкреатит; цукровий діабет 2 типу; замісна ферментна терапія; гастроінтестинальні гормони

Вступ

Цукровий діабет (ЦД) у всіх його формах — це проблема глобального рівня, що стає тяжким людським і соціально-економічним тягарем для будь-якої країни світу, незалежно від рівня її економічного розвитку та доходів населення [1]. Патології підшлункової залози (ПЗ), у тому числі хронічний панкреатит (ХП), за темпами поширеності, відсотком хворих, які тимчасово,

а то й постійно втратили працездатність, без перебільшення також можна віднести до вагомих медико-соціальних проблем сучасності [2].

Дискусія про те, як пов'язані між собою ХП і ЦД, ведеться досить давно, але в існуючих консенсусах цьому питанню приділено невелику увагу, а сформульовані положення мають недостатньо високий рівень доказовості [3].

© 2021. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Сірчак Єлизавета Степанівна, доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб, медичний факультет, Ужгородський національний університет, пл. Народна, 1, м. Ужгород, 88000, Україна; e-mail: sirchakliza777@gmail.com; контактний тел.: +38 (050) 976-17-94.

For correspondence: Yelyzaveta Szircsak, MD, PhD, Professor, Head of the Department of propaedeutic of internal diseases, medical faculty, Uzhhorod National University, Narodna sq., 1, Uzhhorod, 88000, Ukraine; e-mail: sirchakliza777@gmail.com; phone: +38 (050) 976-17-94.

Full list of authors information is available at the end of the article.

Підшлункова залоза є унікальним органом із надзвичайно складною анатомо-фізіологічною організацією. Одночасне існування тканин, що мають ендокринну та екзокринну активність, вимагало проведення багаторічних досліджень для вивчення функціональних взаємозв'язків між цими двома частинами органа. На сучасному етапі розвитку медичної науки приходить розуміння того, що ці різні відділи ПЗ є частиною одного органа, тому порушення екзо- й ендокринної функції слід розглядати цілісно, у рамках так званої ацинарно-острівцево-ацинарної осі [4].

Функціонально активна паренхіма ПЗ, представлена ацинусами й острівцями, синтезує велику кількість різноманітних гормонів і біологічно активних речовин. Острівці підшлункової залози — це скупчення ендокринних клітин, розташованих серед екзокринної частини ПЗ, які становлять до 2–3 % від загального об'єму залози. Острівці складаються з п'яти типів ендокринних клітин (α , β , δ , ϵ і клітини PP/F), які синтезують і секретують, відповідно, глюкагон, інсулін, соматостатин (ССТ), грелін і поліпептиди ПЗ, усі з яких вважаються пептидними гормонами. Бета-клітини є найбільш численним типом клітин (60–70 %) острівців, які секретують інсулін, що, в свою чергу, бере участь в тому числі й у регуляції екзокринної секреції ПЗ: інсулін стимулює базальну секрецію амілази та потенціює секретарог-стимульовану секрецію амілази. Альфа-клітини становлять близько 20 % і разом з δ -клітинами (1–2 %) утворюють мантію на зовнішній частині острівців ПЗ. У вентральній частці ПЗ деякі типи клітин географічно розділені PP/F-клітинами. Кількість ϵ -клітин регулюється в процесі розвитку і становить близько 10 % від загального об'єму острівця ПЗ плода, але в подальшому диференціюються на α - і β -клітини, тому у дорослих вони зустрічаються рідко. При цьому амілін і галанін синтезуються в β -клітинах і секретуються разом з інсуліном, а панкреастатин виробляється α -, β - і δ -клітинами і є похідним хромограніну, тоді як адреномедулін продукується в клітинах PP/F. Отже, щоб зрозуміти вплив цих острівцевих пептидів на екзокринну функцію ПЗ, важливо розуміти, що деякі з них (інсулін, глюкагон і панкреатичний поліпептид) унікальні тільки для острівців, але інші, такі як соматостатин, більш поширені в шлунково-кишковому тракту, що може вплинути на екзокринну функцію ПЗ локально або системно. Оскільки острівцеві пептиди можуть регулювати інші клітини всередині острівця, ефекти конкретного пептиду можуть бути опосередковані безпосередньо також на екзокринні клітини або шляхом впливу на секрецію інсуліну або іншого острівцевого пептиду [5].

Отже, дослідження змін гастроінтестинальних гормонів (ГІГ), що виробляються в тому числі і ПЗ, та їх динаміки на фоні корекції зовнішньосекреторної недостатності (ЗСН) ПЗ, особливо у хворих з поєднанням ХП та ЦД 2 типу, є актуальним, не до кінця вивченим питанням сучасної клінічної медицини.

Мета: визначити зміни рівня гастроінтестинальних гормонів у сироватці крові та їх динаміку на фоні замісної ферментної терапії у хворих на хронічний панкреатит та цукровий діабет 2 типу.

Матеріали та методи

Під нашим спостереженням за 2019–2021 рр. знаходилися 92 хворі на ХП та ЦД 2 типу, які перебували на стаціонарному лікуванні в ендокринологічному та гастроентерологічному КНП «Закарпатська обласна клінічна лікарня ім. А. Новака» ЗОД, у хірургічному відділенні № 1 Мукачівської центральної районної лікарні ім. Святого Мартина, а також знаходилися на амбулаторно-диспансерному спостереженні у дільничного сімейного лікаря за місцем проживання.

Серед обстежених чоловіків було 53 (57,6 %), жінок — 39 (42,4 %). Середній вік становив $(51,8 \pm 6,2)$ року. У контрольну групу ввійшло 20 практично здорових осіб (11 чоловіків (55,0 %), 9 жінок (45,0 %)). Середній вік — $(45,2 \pm 5,1)$ року.

Усі дослідження виконувались за згодою пацієнтів, а методика їх проведення відповідала Гельсінській декларації прав людини 1975 р. та її перегляду 1983 р., Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та законодавству України.

Усім обстеженим пацієнтам проведено загальноклінічні, антропометричні, інструментальні та лабораторні методи дослідження. Для верифікації діагнозу звертали увагу на характер скарг, анамнез захворювання. Усім пацієнтам виконано ультразвукове дослідження органів черевної порожнини за загальноприйнятою методикою. У сироватці крові проведено стандартні загальні та біохімічні дослідження з акцентом на показники вуглеводного обміну (глюкози, інсуліну, глікозильованого гемоглобіну (HbA1c, %), тесту на порушення толерантності до глюкози).

Усім обстеженим хворим до та після лікування у сироватці крові методом імуноферментного аналізу (ІФА) проводили визначення рівня гастроінтестинальних гормонів, а саме показника сироваткового соматостатину, із застосуванням тест-системи Human Somatostatin EIA-1 Kit фірми RayBiotech, № 1.03930004301; рівня сироваткового холецистокініну (ХЦК) — із використанням тест-системи фірми Peninsula Laboratories (США); рівень сироваткового гастрину (ГН) визначався за допомогою ELISA Gastrin-EIA test kit Cat. No, CS001 30.

Діагноз ХП встановлювали відповідно до марсельсько-римських критеріїв (1989) з доповненнями Я.С. Циммермана (1995) та уточненнями Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду, а також за Наказом МОЗ України від 10.09.2014 р. № 638 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному панкреатиті» [6]. Для вивчення зовнішньосекреторної функції підшлункової залози проводилось копрологічне дослідження, визначався рівень амілази сироватки крові та фекальної еластази 1 (ФЕ-1), а також використовували ^{13}C -змішаний тригліцеридний (^{13}C -ЗТДТ) та ^{13}C -амілазний дихальні тести (^{13}C -АДТ). Дихальні проби аналізували на інфрачервоному спектроскопі IRIS (IZINTA, Угорщина). Під час проведення ^{13}C -ЗТДТ отримали 13 дихальних проб. Залежно від концентрації $^{13}\text{CO}_2$ у різних пробах будується крива, характер якої відображає наявність і ступінь ЗСН ПЗ.

Екзокринну недостатність ПЗ, що супроводжується дефіцитом ліпази, виявляли шляхом аналізу кривої, яка відображає концентрацію $^{13}\text{CO}_2$ у дихальних пробах (максимальна концентрація між 150 і 210 хв дослідження та сумарна концентрація після 360 хв дослідження). У нормі максимальна концентрація $^{13}\text{CO}_2$ між 150 і 210 хв дослідження становить більше 8 %, а сумарна концентрація на 360 хв дослідження — 30–35 % $^{13}\text{CO}_2$. При ЗСН ПЗ спостерігається зниження активності інтрадуоденальної панкреатичної ліпази при максимальній концентрації між 150 і 210 хв дослідження менше 8 % $^{13}\text{CO}_2$ і сумарній концентрації $^{13}\text{CO}_2$ у кінці 360 хв — менше 23 % [7, 8].

Також проводили C^{13} -АДТ. При нормальній активності панкреатичної амілази сумарна концентрація $^{13}\text{CO}_2$ до кінця тесту (360 хв) повинна становити більше 10 %, якщо показник менший за 10 % — це свідчить про зниження активності панкреатичної амілази і вказує на хронічне ураження ПЗ [7, 8].

Рівень ФЕ-1 досліджували за допомогою ІФА, використовуючи тест-систему фірми ScheBo® Biotech AG (Німеччина). Інтерпретацію результатів проводили за такою градацією: рівень ФЕ-1 у калі більше 200 мкг/г калу — збережена зовнішньосекреторна функція ПЗ; 150–200 мкг/г калу — легка ЗСН ПЗ; 100–150 мкг/г калу — помірна ЗСН ПЗ; менше 100 мкг/г калу — тяжка ЗСН ПЗ.

Надання медичної допомоги обстеженим хворим на ЦД проводили згідно з клінічними протоколами МОЗ України та локальними протоколами. Діагноз ЦД 2 типу встановлено згідно з рекомендаціями IDF (2005), а також із урахуванням критеріїв уніфікованого клінічного протоколу (Наказ МОЗ України від 21.12.2012 № 1118) [9]. Ступінь тяжкості ЦД 2 типу оцінювали за рівнем HbA1c (норма — до 6,0 %).

Хворих на ХП та ЦД 2 типу розподілено на дві клінічні групи — залежно від методу корекції ЗСН ПЗ, а саме: I група (n = 40) — хворі на ХП та ЦД 2 типу на фоні базисної терапії (модифікація способу життя, дієтичні рекомендації, прийом метформіну в індивідуальному дозуванні) приймали ферментний препарат (мінітаблетки) пангрол 10 000 чи мезим капсули 10 000 («Берлін-Хемі», Німеччина) по 1 капсулі 3 рази на добу під час прийому їжі. Одна капсула мінітаблеток містить свиний панкреатин з мінімальною активністю ліпази 10 000 ОД Євр.Фарм., амілази — 9000 ОД Євр.Фарм., протеази — 500 ОД Євр.Фарм. Пацієнтам I групи призначено інгібітор протонної помпи (ІПП) пантопризол по 20 мг 1 раз на добу зранку за 30–40 хвилин до прийому їжі.

Хворі на ХП та ЦД 2 типу II групи (n = 52) на фоні базисної терапії приймали ферментний препарат (мінітаблетки) пангрол 25 000 чи мезим капсули 25 000 («Берлін-Хемі», Німеччина) по 1 капсулі 3 рази на добу під час прийому їжі. Одна капсула мінітаблеток містить панкреатин (порошок з підшлункових залоз свиней), що має мінімальну ліполітичну активність 25 000 ОД Євр.Фарм., мінімальну амілолітичну активність — 22 500 ОД Євр.Фарм., мінімальну протеолітичну активність — 1250 ОД Євр.Фарм. Хворі II групи отримували також ІПП пантопризол по 40 мг 1 раз на добу зранку за

30–40 хвилин до прийому їжі. Курс лікування вищеведеними препаратами у хворих I та II групи становив 1 місяць.

Ефективність лікування оцінювали наприкінці першого місяця терапії ферментними препаратами за допомогою дихальних тестів (C^{13} -ЗТДТ та C^{13} -АДТ) та зміни рівня ФЕ-1, а також повторно визначали показники соматостатину, гастрину та холецистокініну у сироватці крові.

Критеріями виключення хворих з дослідження також були: ЦД 1 типу, ЦД 2 типу (легкий та тяжкий (із вираженими проявами діабетичної ангіонейропатії) ступінь), наявність гелікобактерної інфекції, онкологічні захворювання (у тому числі і підшлункової залози).

Наукове дослідження виконано в рамках НДР № 851 «Механізми формування ускладнень при захворюваннях печінки та підшлункової залози, методи їх лікування та профілактики», номер державної реєстрації 0115U001103, а також загальнокафедральної теми кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб ДВНЗ «Ужгородський національний університет».

Аналіз та обробку результатів обстеження хворих здійснювали за допомогою комп'ютерної програми Statistica 10.0 (фірми StatSoft Inc., США) з використанням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих результатів.

Результати

У всіх пацієнтів, які знаходились під нашим спостереженням, діагностовано ЦД 2 типу середнього ступеня тяжкості, а також підтверджено діагноз ХП, що проявлялось порушенням ЗСН ПЗ за даними результатів клініко-лабораторних та інструментальних методів обстеження.

На фоні прийому замісної ферментної терапії у хворих на ХП та ЦД 2 типу наприкінці лікування визначали покращення клінічної симптоматики (табл. 1). Прийом мінітаблетованого поліферментного препарату з мінімальною активністю ліпази 10 000 та 25 000 ОД в обстежених на ХП та ЦД 2 типу призводив майже однаковою мірою до зменшення больового синдрому (на 30,0–34,6 % відповідно у хворих I та II груп; $p < 0,05$) і проявів біліарної диспепсії (на 32,5–38,5 % відповідно у хворих I та II груп; $p < 0,05$). Прояви кишкової диспепсії (схильність до проносів, поліфекалія, стеаторея, здуття живота) також зменшились після місячного курсу комплексної терапії, але більш виражену позитивну динаміку встановлено при використанні поліферментного препарату з мінімальною активністю ліпази 25 000 ОД на основний прийом їжі (II група пацієнтів); $p < 0,01$.

Ефективність проведеної замісної ферментної терапії в кінці 4-го тижня лікування у хворих на ХП та ЦД 2 типу оцінювали за допомогою C^{13} -ЗТДТ та C^{13} -АДТ та повторним визначенням активності ФЕ-1 (табл. 2).

До проведеної комплексної терапії у всіх обстежених хворих на ХП та ЦД 2 типу діагностовано ЗСН ПЗ за результатами ^{13}C -ЗТДТ та ^{13}C -АДТ, а також резуль-

татів ФЕ-1. Аналіз проведеної замісної ферментної терапії за результатами показників дихальних тестів та еластази-1 у калі вказує на більш виражену позитивну динаміку у II групі хворих на ХП та ЦД 2 типу, які отримували мінітаблетований поліферментний препарат з мінімальною активністю ліпази 25 000 ОД. При цьому встановили статистично вірогідне підвищення максимальної концентрації ¹³CO₂ між 150 і 210 хв дослідження (до $9,8 \pm 0,5$ %), а також сумарної концентрації ¹³CO₂ в кінці 360 хв дослідження (до $26,9 \pm 0,5$ %) за результатами С¹³-ЗТДТ; $p < 0,05$. При характеристиці результатів С¹³-АДТ отримали ідентичні результати, як і при оцінці показників С¹³-ЗТДТ, а саме максимальну позитивну динаміку в обстежених хворих II групи; $p < 0,05$. Слід зазначити, що у хворих I групи жоден ла-

бораторно-інструментальний метод повторної оцінки ЗСН ПЗ не підтвердив його статистично вірогідну позитивну динаміку.

Аналіз рівня гастроінтестинальних гормонів у сироватці крові у хворих на ХП та ЦД 2 типу до лікування вказує на їх зміни порівняно з показниками контрольної групи, а саме статистично вірогідне зниження рівня гастрину ($p < 0,01$) і холецистокініну ($p < 0,05$) та підвищення рівня соматостатину у сироватці крові ($p < 0,05$). Результати наведені у табл. 3.

Повторне визначення концентрації вищенаведених гастроінтестинальних гормонів у сироватці крові дало змогу встановити вірогідне збільшення рівня гастрину у хворих II групи (до $72,7 \pm 3,0$) пг/мл відповідно; $p < 0,01$), що супроводжувалось зменшенням показника

Таблиця 1 — Динаміка клінічних проявів ЗСН ПЗ у хворих на ХП і ЦД 2 типу на фоні замісної ферментної терапії, %

Хворі на ХП та ЦД 2 типу		Клінічні прояви		
		больовий синдром	диспептичний синдром	
			кишкова диспепсія	біліарна диспепсія
I група (n = 40)	до лікування	55,0	70,0	62,5
	4-й тиждень лікування	25,0*	40,0*	30,0*
II група (n = 52)	до лікування	57,7	71,2	65,4
	4-й тиждень лікування	23,1*	25,0**,+	26,9**

Примітки: між показником у хворих I та II груп до та після лікування виявлена статистично вірогідна різниця: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; між показниками у хворих I та II груп після лікування різниця вірогідна: + — $p < 0,05$.

Таблиця 2 — Динаміка показників ¹³C-дихальних тестів та ФЕ-1 в обстежених

Обстежені		Показник			
		ФЕ-1, мкг/г	дихальні тести		
			С ¹³ -ЗТДТ, %		С ¹³ -АДТ, %
			максимальна концентрація ¹³ CO ₂ між 150 і 210 хв дослідження	сумарна концентрація ¹³ CO ₂ в кінці дослідження (360 хв)	сумарна концентрація ¹³ CO ₂ в кінці дослідження (360 хв)
Контрольна група		$231,7 \pm 8,7$	$15,1 \pm 1,7$	$33,7 \pm 2,9$	$14,6 \pm 1,7$
I група (n = 40)	до лікування	$123,5 \pm 7,1^{**}$	$7,3 \pm 0,5^*$	$20,4 \pm 0,6^*$	$7,7 \pm 0,6^*$
	4-й тиждень лікування	$140,1 \pm 6,7$	$8,5 \pm 0,4$	$21,4 \pm 0,5$	$9,5 \pm 0,8$
II група (n = 52)	до лікування	$120,6 \pm 5,7^{**}$	$7,6 \pm 1,0^*$	$19,8 \pm 0,7^{**}$	$8,1 \pm 0,5^*$
	4-й тиждень лікування	$169,7 \pm 4,3^+$	$9,8 \pm 0,5$	$26,9 \pm 0,5^+$	$12,5 \pm 0,9^+$

Примітки: показник у хворих I та II груп до лікування статистично вірогідно відрізняється від показника контрольної групи: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; показники у хворих II групи до та після лікування вірогідні: + — $p < 0,05$.

Таблиця 3 — Динаміка показників гастроінтестинальних гормонів в обстежених

Показник	Контрольна група (n = 20)	Обстежені хворі на ХП та ЦД 2 типу			
		I група (n = 40)		II група (n = 52)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ССТ, пг/мл	$0,497 \pm 0,032$	$0,685 \pm 0,056^*$	$0,602 \pm 0,071$	$0,711 \pm 0,048^*$	$0,503 \pm 0,044^+$
ХЦК, нг/мл	$0,88 \pm 0,16$	$0,51 \pm 0,12^*$	$0,59 \pm 0,15$	$0,57 \pm 0,23^*$	$0,67 \pm 0,16$
ГН, пг/мл	$76,8 \pm 3,9$	$42,4 \pm 1,8^{**}$	$51,1 \pm 2,4$	$40,7 \pm 2,2^{**}$	$72,7 \pm 3,0^+$

Примітки: показник у хворих I та II груп до лікування статистично вірогідно відрізняється від показника контрольної групи: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; показники у хворих II групи до та після лікування вірогідні: + — $p < 0,01$.

соматостатину у сироватці крові (до $(0,503 \pm 0,044)$ пг/мл у хворих також II групи; $p < 0,05$). Ці зміни супроводжувались збільшенням концентрації ХЦК у сироватці крові, проте вірогідну різницю нами не виявлено у жодній групі обстежених пацієнтів. У хворих на ХП та ЦД 2 типу I групи встановлено лише тенденцію до збільшення гастрину та, відповідно, незначне зниження рівня соматостатину у сироватці крові ($p > 0,05$).

Порушення вуглеводного обміну, що проявлялось до лікування збільшенням рівня глюкози, HbA1c, інсуліну, С-пептиду у сироватці крові та індексу НОМА-IR у хворих на ХП та ЦД 2 типу, після курсу терапії мали тенденцію до зменшення/нормалізації в обох групах обстежених пацієнтів (табл. 4). Привертає увагу той факт, що в II групі обстежених хворих досягнуто статистично вірогідне покращення показників вуглеводного обміну ($p < 0,05$). Слід зазначити суттєве зниження рівня інсуліну у сироватці крові (у 2,1 раза) та індексу НОМА-IR (в 1,6 раза) в II групі пацієнтів, які до базисної терапії отримували мінітаблетований поліферментний препарат з мінімальною активністю ліпази 25 000 ОД та ІПП в дозі 40 мг на добу, тоді як у хворих I групи рівень інсуліну знизився лише в 1,3 раза, а індексу НОМА-IR — в 1,2 раза.

Статистичний аналіз дав змогу встановити залежність між зниженням рівня гастрину та соматостатину у сироватці крові в обстежених хворих на ХП та ЦД 2 типу (II група). Виявлено позитивний вплив нормалізації ГГ на показники вуглеводного обміну, а саме рівень інсуліну та НОМА-IR. При цьому сильна коре-

ляційна залежність встановлена між рівнем інсуліну, НОМА-IR та показником соматостатину. Зменшення рівня ССТ також позитивно вплинуло на динаміку ФЕ-1 та С¹³-ЗТДТ.

Обговорення

Відомо, що гормони, які виробляються ПЗ, суттєво впливають на зовнішньосекреторну частину залози, хоча дані експериментів *in vivo* суперечливі [4].

Соматостатин уперше був ідентифікований в екстрактах гіпоталамуса як фактор, здатний інгібувати вивільнення гормона росту, що містить 14 амінокислот (ССТ-14), а пізніше була виявлена друга форма, яка складається з 28 амінокислот (ССТ-28). Подальші дослідження встановили, що ССТ широко виробляється в організмі, включаючи інші відділи мозку, тонкий кишечник, острівці ПЗ та шлунок. На даний час ССТ розглядається і як гормон, і як паракринний регулятор. Як правило, діє як інгібітор певних фізіологічних процесів, таких як секреція гастрину в шлунку та секреція інсуліну в острівцях ПЗ. Основна кількість циркулюючого ССТ надходить з кишечника, а не з острівців ПЗ. Однак ССТ, що виділяється з острівців D-клітинами, має прямий вплив на інші острівцеві клітини, а також екзокринні клітини ПЗ. Результати досліджень *in vivo* вказують, що ендогенне вироблення ССТ підшлунковою залозою підвищується після прийому їжі і це певною мірою призводить до інгібування секреції інсуліну та амілази. Крім цього, імунейтралізація циркулюючого ССТ призводить до посилення секреції амілази ПЗ [5].

Таблиця 4 — Динаміка показників вуглеводного обміну в обстежених

Показник	Контрольна група (n = 20)	Обстежені хворі на ХП та ЦД 2 типу			
		I група (n = 40)		II група (n = 52)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Глюкоза в крові натще, ммоль/л	4,55 ± 0,26	9,44 ± 0,12*	7,15 ± 0,31 ⁺	9,52 ± 0,26*	6,86 ± 0,44 ⁺
HbA1c, %	4,20 ± 0,29	8,54 ± 0,15*	7,01 ± 0,15	8,48 ± 0,22*	6,02 ± 0,16 ⁺
Інсулін, Од/л	8,54 ± 0,76	23,16 ± 2,07*	18,11 ± 2,12	24,12 ± 1,88*	11,33 ± 0,84 ^{+, ^}
С-пептид, нг/мл	4,07 ± 0,28	13,15 ± 1,74*	9,24 ± 0,55	14,03 ± 1,44*	6,14 ± 0,50 ⁺
НОМА-IR	1,63 ± 0,37	6,45 ± 0,44*	5,42 ± 0,77	6,49 ± 0,50*	4,18 ± 0,26 ⁺

Примітки: показник у хворих I та II груп до лікування статистично вірогідно відрізняється від показника контрольної групи: * — $p < 0,01$; показники у хворих II групи до та після лікування вірогідні: ⁺ — $p < 0,05$; показники у хворих I та II групи до та після лікування вірогідні: [^] — $p < 0,05$.

Таблиця 5 — Зіставлення показників гастроінтестинальних гормонів з показниками вуглеводного обміну та даними ЗСН ПЗ у хворих на ХП і ЦД 2 типу II групи

Показник	Рівень гастроінтестинальних гормонів	
	гастрин	соматостатин
	$r = 0,84; p < 0,01$	
С ¹³ -ЗТДТ	$r = 0,48; p < 0,05$	$r = 0,74; p < 0,01$
ФЕ-1	$r = 0,56; p < 0,05$	$r = 0,80; p < 0,01$
Інсулін	$r = 0,64; p < 0,05$	$r = 0,72; p < 0,01$
НОМА-IR	$r = 0,50; p < 0,01$	$r = 0,94; p < 0,01$

Дослідження, спрямовані на вивчення дії ССТ на екзокринні клітини ПЗ, в основному проводилися з використанням ізольованих ацинусів підшлункової залози, які були відокремлені від острівців. У цих дослідженнях показано, що ССТ-14, ССТ-28 інгібують секрецію амілази. В іншому дослідженні, проведеному на перфузійній підшлунковій залозі шурів, встановлено, що високий рівень глюкози викликає секрецію як інсуліну, так і ССТ, а антагоніст ССТ посилює секрецію амілази, індуковану глюкозою [5].

Без сумніву, існує взаємозв'язок між гормонами, що виробляються острівцями, та екзокринними ферментами ацинусів ПЗ. Стає очевидним факт, що фармакологічний контроль ендокринних порушень ПЗ при ЦД має покращити функціонування екзокринного відділу залози, а також це має працювати і в протилежному напрямку, тобто корекція ЗСН ПЗ має позитивно впливати і на гормонотворюючу функцію органа.

В експериментальному дослідженні S.G. Pierzynowski та співавт. (2017) встановлено, що в інтактних свиней пероральне введення ферментного препарату ПЗ (креон) за 1 годину до глюкозотолерантного тесту призводить до зниження рівня глюкози в крові. Інфузія амілази або пептидів амілази разом із глюкозою в біліопанкреатичну куксу також знижує рівень глюкози в крові у свиней з дуоденоєюнальним анастомозом. Отримані дані вказують на новий вплив (не пов'язаний із травленням) ентеральних ферментів ПЗ — ймовірно, амілази або її пептидів — на гомеостаз глюкози завдяки зменшенню загального всмоктування глюкози в кров і інсуліновій відповіді [10].

За даними S.G. Pierzynowski та співавт. (2018), підвищення активності амілази підшлункової залози в крові після інфузії амілази призводить до зниження стимульованого глюкозою вивільнення інсуліну/С-пептиду в експериментальних тварин після баріатричної операції. На основі проведених досліджень авторами зроблено висновок, що рівень амілази в крові — це динамічний фізіологічний параметр, який є не просто наслідком вироблення екзокринних травних ферментів ПЗ, але, скоріше, регульованим фактором, що бере участь в асиміляції глюкози і регуляції прандіального інсуліну [11].

Вплив екзокринної функції ПЗ на глюкозоопосередковану інсулінову відповідь та утилізацію глюкози вивчали на моделі свиней з недостатністю екзокринної функції підшлункової залози L. Lozinska та співавт. (2016). Результати припускають існування регуляторної комунікації ациноінсулярної осі. За їх даними, присутність ферментів ПЗ в кишечнику сприяє інсуліно-незалежній утилізації глюкози [12].

Таким чином, отримані результати експериментальних досліджень дають змогу встановити взаємозалежні зв'язки між екзокринною та ендокринною частинами ПЗ. Особливо актуальним є подальше дослідження цих взаємозалежних впливів у пацієнтів з поєднанням ХП та ЦД 2 типу, а також визначення впливу патогенетично обґрунтованих схем лікування на їх динаміку.

Покращення ЗСН ПЗ на фоні прийому поліферментного препарату з мінімальною активністю ліпази 25 000 ОД у складі комплексної терапії у хворих на ХП та ЦД 2 типу за результатами наших досліджень також супроводжується вираженою позитивною динамікою у показниках вуглеводного обміну та рівнів ГГ. Таким чином, використання ферментних препаратів у хворих з поєднаною патологією (ХП та ЦД 2 типу) є патогенетично обґрунтованим не лише для корекції ЗСН (за результатами динаміки рівня ФЕ-1, дихальних тестів), але й для покращення рівня ГГ (соматостатину, гастрину, холецистокініну), що, в свою чергу, позитивно впливає на показники вуглеводного обміну (зниження рівня глюкози, інсуліну, С-пептиду у сироватці крові та індексу НОМА).

Проте необхідні подальші дослідження для більш чіткого розуміння впливу ГГ, зміни ЗСН ПЗ на фоні ферментної терапії та показників вуглеводного обміну й їх взаємозв'язків у хворих на ХП та ЦД 2 типу.

Висновки

1. У хворих на ХП та ЦД 2 типу встановлено порушення рівнів гастроінтестинальних гормонів, а саме зниження рівня гастрину і холецистокініну та підвищення показника соматостатину у сироватці крові.

2. Використання поліферментного препарату з мінімальною активністю ліпази 25 000 ОД є ефективним засобом для нормалізації клінічних та лабораторно-інструментальних проявів ЗСН ПЗ у хворих на ХП та ЦД 2 типу.

3. Призначення поліферментного препарату з мінімальною активністю ліпази 25 000 ОД у поєднанні з ІПП у хворих на ХП та ЦД 2 типу є патогенетично обґрунтованим методом лікування ЗСН ПЗ, а також сприяє покращенню показників вуглеводного обміну на фоні нормалізації співвідношення рівня гастрину та соматостатину у даних пацієнтів.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Інформація про фінансування. Усі дослідження, виконані в межах даної наукової роботи (придбання реагентів, оплата досліджень в приватних лабораторних мережах), здійснено за рахунок фінансування здобувачем В.Є. Барані в межах гранту «Для підтримки наукових досліджень молодих угорськокомовних науковців (рік призначення — 2019/2020 та 2020/2021 навчальні роки)».

Інформація про внесок кожного автора: Сірчак Є.С. — концепція і дизайн дослідження, аналіз отриманих даних; Барані В.Є. — обробка й аналіз матеріалів, написання тексту; Петрічко О.І. — підбір тематичних хворих; Рего О.Ю. — збирання й обробка матеріалів.

References

1. Tsytoivskyi MN *Statistical, clinical and morphological aspects of impact of diabetes on the cardiovascular system. Scientific Bulletin of Uzhhorod University. Series Medicine.* 2017;(55): 168-177. (in Ukrainian).
2. Raksha NG, Halenova TI, Vovk TB, Sukhodolia SA, Beregova TV, Os-

tapchenko LI. Proteolytic imbalance as a key factor of the development of chronic pancreatitis with and without type 1 diabetes mellitus. *Bulletin of problems biology and medicine*. 2019;(152):186-191. doi:10.29254/2077-4214-2019-3-152-186-191. (in Ukrainian).

3. Lomakina EYu, Taratina OV, Belousova EA Chronic pancreatitis and diabetes mellitus: a review of the literature. *Almanac of Clinical Medicine*. 2019;47(6):525-534. doi:10.18786/2072-0505-2019-47-075. (in Russian).

4. Gubergrits NB, Belyayeva NV, Klochkov AYe, Fomenko PG. Exocrine pancreatic insufficiency in diabetes mellitus: frequency, pathogenesis, diagnosis, treatment. *Herald of Pancreatic Club*. 2019;3(44):7-21. doi:10.33149/vkp.2019.03.01. (in Russian).

5. Sans MD, Bruce J, Williams JA. Regulation of pancreatic exocrine function by islet hormones. doi:10.3998/panc.2020.01. Available from: <https://www.pancreapedia.org/reviews/regulation-of-pancreatic-exocrine-function-by-islet-hormones-0>. Accessed: June 30, 2020.

6. Ministry of Health of Ukraine. Order on September 10, 2014 № 638. On Adoption and Implementation of Medical and Technological Documents on the Standardization of Medical Care for Chronic Pancreatitis. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0638282-14#Text>. Accessed: September 10, 2014. (in Ukrainian).

7. D'Angelo G, Di Rienzo TA, Scaldaferrri F, et al. Tricks for interpreting and making a good report on hydrogen and 13C breath tests. *Eur Rev Med Phar-*

macol Sci. 2013;17(Suppl 2):90-98.

8. Braden B, Lembcke B, Kuker W, Caspary WF. 13C-breath tests: current state of the art and future directions. *Dig Liver Dis*. 2007 Sep;39(9):795-805. doi:10.1016/j.dld.2007.06.012.

9. Gul'chij MV, Matjuha LF, Netjazhenko VZ, et al. Cukrovyyj diabet 2 typu: adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazah [Type 2 diabetes mellitus: adapted evidence-based clinical guidelines]. Kyiv; 2012. 343 p. (in Ukrainian).

10. Pierzynowski SG, Goncharova K, Gregory PC, et al. Experiments suggesting extra-digestive effects of enteral pancreatic amylase and its peptides on glucose homeostasis in a pig model. *Sci Rep*. 2017 Aug 17;7(1):8628. doi:10.1038/s41598-017-07387-2.

11. Pierzynowska KG, Lozinska L, Woliński J, Pierzynowski S. The inverse relationship between blood amylase and insulin levels in pigs during development, bariatric surgery, and intravenous infusion of amylase. *PLoS One*. 2018 Jun 6;13(6):e0198672. doi:10.1371/journal.pone.0198672.

12. Lozinska L, Weström B, Prykhodko O, et al. Decreased insulin secretion and glucose clearance in exocrine pancreas-insufficient pigs. *Exp Physiol*. 2016 Jan;101(1):100-112. doi:10.1113/EP085431.

Отримано/Received 28.01.2021

Рецензовано/Revised 15.02.2021

Прийнято до друку/Accepted 21.02.2021 ■

Information about authors

Ye.S. Szircsak, MD, PhD, Professor, Head of the Department of propaedeutic of internal diseases, medical faculty, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine; e-mail: sirchakliza777@gmail.com; phone: +38 (050) 976-17-94; <https://orcid.org/0000-0001-6738-0843>

V.Ye. Barani, Department of propaedeutic of internal diseases, medical faculty, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-2616-2230>

O.I. Petrichko, PhD, Associate Professor at the Department of Human anatomy and histology, medical faculty, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine; e-mail: Petrichko63@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5420-6424>

O.Yu. Reho, Department of propaedeutic of internal diseases, medical faculty, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-8339-2171>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript. Authors are responsible for the content and it does not necessarily represent the official views of the National Institutes.

Information about funding. All research performed within the framework of this scientific work (purchase of reagents, payment for research in private laboratory networks) was carried out at the expense of funding by the applicant Barani V.Ye. within the grant "To support the research of young Hungarian-speaking scientists (year of award - 2019/2020 and 2020/2021 academic years)".

Contribution of authors: Sirchak Ye.S. — study concept and design, obtained data analysis; Barani V.Ye. — processing and analysis of materials, manuscript writing; Petrichko O.I. — selection of thematic patients; Reho O.Yu. — collection and processing of materials.

Ye.S. Sirchak, V.Ye. Barani, O.I. Petrichko, O.Yu. Reho
Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine

Gastrointestinal hormone levels and their dynamics on the background of enzyme replacement therapy in patients with chronic pancreatitis and type 2 diabetes mellitus

Abstract. Background. The debate over the relationship between chronic pancreatitis (CP) and diabetes mellitus (DM) has been going on for a long time. However, it has not received enough attention in the existing consensus, and the formulated provisions lack higher-level evidence. The purpose was to determine changes in the level of gastrointestinal hormones (GIH) in the serum and their dynamics against the background of enzyme replacement therapy in patients with CP and type 2 diabetes mellitus. **Materials and methods.** Ninety-two patients with CP and DM2 were examined. The patients were divided into 2 groups: group I (n = 40) patients received an enzyme preparation with a minimum of 10,000 PhEur units lipase activity for the correction of exocrine pancreatic insufficiency (EPI) and group II (n = 52) of patients with a minimum lipase activity of 25,000 PhEur units 3 times a day for a month. The dynamics of gastrin, somatostatin, cholecystokinin levels was determined in patients before and after the treatment. **Results.** Analysis of the GIH levels in the serum of patients with CP and DM2 before treatment indicates their changes compared with the control group, namely a statistically significant decrease in gastrin (p < 0.01) and

cholecystokinin (p < 0.05), and increased serum somatostatin levels (p < 0.05). Improvement of EPI on the background of taking an enzyme preparation with a minimum lipase activity of 25,000 PhEur units as a part of complex therapy in patients with CP and DM2 is accompanied by pronounced positive dynamics in carbohydrate metabolism and GIH levels. **Conclusions.** In patients with CP and DM2, the disorders of gastrointestinal hormones have been found, namely, a decrease in gastrin levels and cholecystokinin and an increase in serum somatostatin. The use of a multienzyme drug with a minimum lipase activity of 25,000 PhEur units is an effective means of normalizing clinical and laboratory manifestations of EPI in patients with CP and DM2. The prescription of a multienzyme drug with a minimum lipase activity of 25,000 PhEur units in combination with PPIs in patients with CP and DM2 is a pathogenetically sound method of EPI treatment. It also helps to improve carbohydrate metabolism against the background of normalization of gastrin and somatostatin ratio in these patients.

Keywords: chronic pancreatitis; type 2 diabetes mellitus; enzyme replacement therapy; gastrointestinal hormones